

München, 196

**Untersuchungen der
Blutgerinnungsfaktoren beim
Altersdiabetes unter
Berücksichtigung der
Rastinon-Therapie**

Monika Hedwig Barthels



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554012_0047

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. H. Schwiegk

**Untersuchungen der
Blutgerinnungsfaktoren beim
Altersdiabetes unter Berücksichtigung
der Rastinon-Therapie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Monika Hedwig Barthels
aus Göttingen

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Privat-Dozent Dr. R. MARX
Correferent:	Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Professor Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 5.4.1960



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	5
Methodik	5
Untersuchung	12
Ergebnisse	32
Untersuchungen und Ergebnisse bei auf DBI einzustellenden Diabetikern mit einzelnen Nachuntersuchungen	35
Zusammenfassung und Diskussion	41
Literaturverzeichnis	43
Lebenslauf	45

EINLEITUNG

Bei der Gemeinschaftsarbeit über die Wirkungsweise des D-860 (Rastinon) bei Diabetes mellitus wurde eine Verschlechterung oder Störung des Blutgerinnungssystems nicht festgestellt (9). Nach KAEDING (5) gehören Thrombocytopathien kaum oder überhaupt nicht zu den Diabeteskomplikationen.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob bei älteren Diabetikern latente Störungen im Gerinnungssystem vorkommen und ihren Ursachen, vor allem der längeren Rastinon-Therapie als möglichem Anlass, nachgegangen.

METHODIK

Es wurden 60 Diabetiker auf latente haemorrhagische Diathesen untersucht, und zwar 42 auf eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen (meist Rastinon) eingestellte Patienten und, zum Vergleich, 16 Diabetiker, die Insulin bekamen, ferner 12 Diabetiker, die mit DBI behandelt werden sollten und 2, die nur diätetisch eingestellt waren.

Es wurden hauptsächlich auf Rastinon eingestellte Patienten untersucht, sonst war die Auswahl rein zufällig.

Der Blutzuckerspiegel wurde bei den einzelnen Patienten nicht mitbestimmt.

Da die Therapie mit oralen Antidiabetica fast ausschliesslich nur bei älteren Diabetikern anwendbar ist (über 50 Jahre) (16), die einen meist leichten oder seit kürzerer Zeit bestehenden Diabetes haben, entfiel weitaus die Mehrheit der untersuchten Fälle auf Patienten höheren Alters.

Unter den mit Insulin eingestellten Patienten waren 4 jüngere Diabetiker mit einer Krankheitsdauer von etwa 2 bis 4 Jahren; bei den übrigen betrug die Krankheitsdauer durchschnittlich 9 Jahre (2 bis 22 Jahre). Zwei der Insulin-Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer (St. M. und L. V.) sprachen auf Rastinon nicht an.

Um nun festzustellen, ob im Laufe der Rastinon-Therapie sich irgendwelche pathologischen Veränderungen im Gerinnungssystem ergeben hätten, wurden die Rastinon-Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: die erste umfasste Patienten, die gerade eingestellt worden waren; die zweite Patienten, die seit 1/2 bis 1 1/2 Jahren Rastinon bekamen.

Folgende Untersuchungen wurden angestellt:

1. Bestimmung der Prothrombinzeit mit der Ein-Phasenmethode nach QUICK in Modifikation nach MARX und BAYERLE.
2. Zwei-Phasenmethode nach RIEBEN-SCHULTZE (15) zur quantitativen Bestimmung des Komplexes des Prothrombin und seiner Acceleratoren, der Faktoren V, VII und X.
3. Bestimmung der Thrombokinasefaktoren-Gesamtaktivität im Serum (Faktoren IX, X, PPA, PTA und der HAGEMAN-Faktor) im Biggs-Test.
4. Auszählung der Thrombocyten mittels des Phasenkontrastmikroskopes (nach FEISSLY und LÜDIN, DERLATH).
5. Messung der Kapillarfragilität nach RUMPEL-LEEDE.
6. Subaquale Blutungszeitbestimmung (13).
7. Nativblutgerinnungszeitbestimmung nach QUICK-STEFANINI (3).
8. Auswertung der Messreihen und Untersuchung auf statistisch echte Unterschiede (7).

Die Untersuchungen wurden alle innerhalb der ersten 6 Stunden nach der Blutentnahme durchgeführt.

1. In der Ein-Phasenmethode wird das zu untersuchende unverdünnte Plasma zu einem Thrombokinas-Calzium-Gemisch (im Verhältnis 1 : 1 : 1) gegeben und mit einer Stoppuhr die Zeit bestimmt, bis die ersten Fibrinfäden die eingetretene Gerinnung anzeigen. Die Auswertung der gemessenen Zeiten und deren Umrechnung in Indexzahl an Hand einer Eichkurve, die zuvor durch Bestimmungen mit laufend verdünntem Normalplasma angefertigt wurde. Der normale Prothrombinindex liegt zwischen 100 und 75 %. Er gibt indirekt den Plasmagehalt an Prothrombin, den Faktoren V, VII, X und Fibrinogen an (3).

Reagenzien:

- a) Das durch Zusatz von 3,8 % Natriumcitrat (4 Teile Blut auf 1 Teil Natriumcitrat) ungerinnbar gemachte venöse Blut wird 5 Minuten lang zentrifugiert und das überstehende Plasma verwendet.
- b) Eine jeweils frisch angesetzte Thrombokinas-Lösung: 200 mg einer aus Gehirn gewonnenen Thrombokinas-Trockensubstanz werden in 5 ccm physiol. Kochsalzlösung 20 Minuten bei 50 Grad C extrahiert und bis zum Abkühlen auf Zimmertemperatur stehen gelassen.
- c) eine m/40 Calziumchlorid-Lösung.

Apparatur:

- a) Ein Wasserbad, damit die Reaktion bei einer konstanten Temperatur von 37 Grad C ablaufen kann.

Dazu wird ein Glaskolben verwendet, der über einen Bunsenbrenner an einem Stativ befestigt ist, und dessen relativ weite Halsöffnung durch einen mit mehreren Löchern versehenen Korken verschlossen werden kann. In dem Korken werden die

- Ulenhuth-Röhrchen mit dem zu bestimmenden Gerinnungsgemisch festgehalten.
- b) Mehrere Reagenzgläser.
 - c) Mehrere Ulenhuth-Röhrchen.
 - d) Mehrere Pipetten mit einem Volumen von 0,1, 1,0 und 10 ccm Fassungsvermögen.
 - e) Mehrere Drahthäkchen.

2. Die Prothrombin- und Acceleratorenaktivitätsbestimmung in der Zwei-Phasenmethode nach RIEBEN-SCHULTZE.

Prinzip:

Die Bestimmung läuft in zwei Stufen ab:

In der 1. Phase wird dem zu untersuchenden, stark verdünnten Citratplasma ein Thrombokinas-Calzium-Gemisch hinzugefügt, das die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin veranlasst.

In der 2. Phase wird in Abständen von 2 Minuten eine bestimmte Menge des Aktivierungs-Gemisches der 1. Phase einer Fibrinogen-Lösung zugesetzt und mit einer Stoppuhr die Zeit bis zum Eintritt der Gerinnung gemessen. Durch die grosse Verdünnung ist die Fibrinogenkonzentration des zu untersuchenden Plasma derart gering, dass sie auf das zu bestimmende Prothrombin keine Auswirkung hat.

Die Angabe der Prothrombinmenge in Prozenten ist wie bei der QUICK'schen Methode indirekt und erfolgt mittels einer Eichkurve.

Die Messergebnisse lassen Rückschlüsse zu:

-) Aus der Dauer der Aktivierungszeit auf die Auswirkungen der Acceleratoren bzw. Thrombininhibitoren.
-) Ferner zeigt die kürzeste Prothrombinzeit innerhalb einer Messreihe die jeweils maximale in Thrombin umgewandelte Prothrombinmenge an.

In dieser Form erfasst die Methode nach RIEBEN-SCHULTZE: Prothrombin, den TUART-Faktor (= Faktor X der neuesten Nomenklatur) und die Faktoren V und VII. (RIEBEN-SCHULTZE-Wert I = R. S. W. I.).

Setzt man Faktor V und VII im Überschuss dem zu untersuchenden Citratplasma zu, so werden dann nur Prothrombin und Faktor X erfasst (RIEBEN-SCHULTZE-Wert II = R. S. W. II.).

Reagenzien:

-) Aus Hirn gewonnene Thrombokinas-Trockensubstanz (Affenhirn, Behring-Werke).
-) Physiologische Kochsalzlösung.
-) m/40 Calziumchlorid-Lösung.
-) 0,6 % Fibrinogen-Lösung (Behring-Werke); hier wurde eine 1 %-Lösung verwendet.

- e) Zwei Veronal-Puffer-Lösungen mit einem p_H von 6,7 und 7,6.
- f) Aqua dest.
- g) Das zu untersuchende Patienten-Plasma.

Apparatur:

Wie oben bei der Prothrombin-Bestimmung nach QUICK beschrieben. Dazu kommen ein Thermostat, ein Brutschrank, eine zweite Stoppuhr.

Versuchsablauf:

1. Herstellung des Aktivierungs-Gemisches:

- a) Thrombokinas: 40 mg der Thrombokinasetrockensubstanz werden in 4 ccm physiol. Kochsalzlösung unter öfterem Umschütteln eine halbe Stunde bei 54 - 57 Grad C extrahiert und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt. Anschliessend werden 4 ccm einer m/40 Calciumchlorid-Lösung hinzugegeben, das Ganze 5 Minuten geschüttelt, weiter 5 Minuten stark abzentrifugiert und filtriert.
- b) Das Plasma, das durch 5 Minuten Zentrifugieren aus venösem Citratblut (4 Teile Blut auf 1 Teil 3,8 % Natriumcitrat) gewonnen wurde, wird mit physiol. Kochsalz-Lösung 1 : 50 verdünnt. Zu 0,5 ccm des verdünnten Plasma kommen 0,5 ccm Veronal-Puffer-Lösung p_H 7,6.

2. Gerinnungs-Gemisch:

- a) Herstellung einer 1 % Fibrinogen-Lösung: 30 mg Fibrinogen-Trockensubstanz (Behring-Werke) werden in 3 ccm physiol. Kochsalz-Lösung in einen Brutschrank gestellt, bis das schwer wasserlösliche Fibrinogen vollständig gelöst ist.
- b) Zu jeweils 0,2 ccm der 1 % Fibrinogen-Lösung kommen 0,2 ccm Veronal-Puffer-Lösung p_H 6,7. Das Gemisch wird in den Ulenhuth-Röhrchen im Wasserbad auf konstanter Temperatur gehalten.

3. 1. Phase der Reaktion:

1 ccm des (siehe oben) verdünnten Plasmas wird zu 1 ccm des Thrombokinas-Calcium-Gemisches gegeben und die Zeit vom Augenblick der Mischung an gemessen. Das Gemisch selbst befindet sich in einem Thermostaten, der Wasserbad 24 Grad C enthält.

4. 2. Phase der Reaktion:

Alle 2 Minuten werden nun 0,2 ccm des Aktivierungs-Gemisches zu 0,4 ccm des Gerinnungs-Gemisches gegeben und die Zeit bis zur Bildung des Fibrinnetzes gemessen.

Es zeigt sich, dass bei normalem Plasma die Zeit bis zur maximalen Prothrombin-Bildung 2 - 6 Minuten beträgt. Verzögert sie sich um mehr als 6 Minuten, so spricht das entweder für eine Verminderung der Plasmaacceleratoren, des Prothrombins selber weniger, oder für ein Überwiegen der Antithrombine.

Die kürzeste Gerinnungsdauer gibt die maximal in Thrombin umgewandelte Prothrombin-Menge an. Die Auswertung erfolgt durch eine Eichkurve, wie sie auch bei der QUICK-Methode verwendet wurde. Dabei wird der Normalwert des 1 : 50 verdünnten Citratplasma als 100 % festgelegt. Die normale Schwankungsbreite beträgt 100 bis 75 %.

Falls sich pathologische Befunde ergeben sollten (verlängerte Aktivierungszeit, Prothrombin unter 75 %), kann durch Zusatz von F. V oder F. VII ein eventueller Mangel an einem dieser Faktoren festgestellt werden:

Man gibt zu 0,09 ccm des Patienten-Plasma 0,01 ccm F. V oder F. VII (in fertigen Ampullen von den Behring-Werken erhältlich. Der Inhalt einer Ampulle wird in 1 ccm aqua dest. gelöst).

0,5 ccm des Gemisches werden zu 0,5 ccm Veronal-Puffer-Lösung gegeben (p_H 7,6) und die Untersuchung wie oben weiter ausgeführt.

Bei F. V-Mangel kommt es neben einer Verlängerung der Umwandlungszeit zu einer gleichzeitigen Verminderung der Prothrombinmenge. Beide Reaktionen werden bei F. V-Zusatz normalisiert.

Bei F. VII-Mangel tritt lediglich eine mehr oder minder starke Verlängerung der Aktivierungszeit auf, die durch F. VII-Zusatz ohne Beeinflussung der Prothrombinmenge normalisiert wird.

In unserer Versuchsreihe wurden 0,01 ccm einer Lösung verwendet, die F. V und VII zu gleichen Teilen enthielt; diese wurden 0,09 ccm Patienten-Plasma zugesetzt, bei dem der R.S.W.I zuvor pathologisch war. Bei einer Verminderung der Acceleratoren verbesserten sich die Messergebnisse zum Normalbereich hin.

3. Serum-Biggs-Test:

Der Biggs-Test bestimmt die Serumthrombokinasefaktorengesamtaktivität (S. T. F. A.). Er erfasst die Faktoren IX und X, PTA, PPA und den HAGEMANN-Faktor. (PTA = plasma-thromboplastin-antecedent; PPA = prephase-accelerator nach FISCH und KOLLER).

Die zur Blutthrombokinasen-Bildung nötigen Faktoren werden inkubiert (und zwar im $BaSO_4$ -adsorbierten Oxalatplasma: F. V, VIII und PTA; im Serum: PTA, HAGEMANN-Faktor, PPA, Faktoren IX und X und ferner Ca^{++}).

In genormten Zeitabständen wird von dem inkubierten Gemisch eine Probe zu recalcifiziertem thrombocytenfreien Plasma gegeben. Die Gerinnungsgeschwindigkeit dieses Systems ist ceteris paribus abhängig von der im Inkubations-Gemisch gebildeten Thrombokinasen-Aktivität.

Reagenzien:

- a) Normales Citratblut.
- b) Normales Oxalatblut.
- c) Bariumsulfat.
- d) Das zu untersuchende Schüttelserum.
- e) Physiologische Kochsalz-Lösung.
- f) m/40 Calciumchlorid-Lösung.

Apparatur:

Wie bei der Prothrombin-Bestimmung nach RIEBEN-SCHULTZE. Hinzu kommen noch Erlenmeyer-Kolben mit Glasperlen.

Der Normalbereich der S. T. F. A. (Serumthrombonikasefaktorengesamtaktivität) liegt zwischen 100 und 75 %.

4. Thrombocytenzählung:

Die Thrombocyten werden im direkten Auszählungsverfahren mit dem Phasenkontrastmikroskop nach der Methode FEISSLY-LÜDIN, DERLATH bestimmt.

Dazu wird Citratblut (wie für die obigen Versuche) verwendet. Das Blut wird stets mit einer 5 ccm fassenden Spritze aus einer Armvene entnommen und durch vorsichtiges Schwenken mit dem Natriumcitrat gründlich vermischt. Anschliessend wird sofort 1 Tropfen des Citratblutes auf ein parafiniertes Uhrglas gebracht, um den durch den Kontakt mit der Glasoberfläche bedingten Thrombocytenzerfall auf ein Minimum herabzusetzen.

Das Blut wird in einer Leukocyten-Pipette bis zur Marke 0,5 aufgezogen und dann mit einer 2 % hypotonischen Novocain-Lösung bis zur Marke 1,1 aufgefüllt. Die Pipette wird zur Durchmischung einmal umgeschwenkt und dann 5 Minuten liegen gelassen, damit die Haemolyse erfolgen kann.

Dann wird eine Zeiss-Thoma'sche Zählkammer mit dem Novocain-Blut beschickt, wieder 5 Minuten abgewartet und dann die Thrombocyten unter dem Phasenkontrastmikroskop in 5 der 16 Felder ausgezählt und das Ergebnis mit 1200 multipliziert, um die Anzahl der Thrombocyten/cmm Blut zu ermitteln.

Die normalen Werte liegen zwischen 150.000 und 300.000/cmm Blut, was den Normalwerten bei der indirekten Methode nach FONIO entspricht. Dieses wurde durch Untersuchungen von NACHTIGALL bestätigt (11).

5. Kapillarresistenzmessung nach RUMPEL-LEEDE:

Die Kapillarresistenz wurde mit dem Stauverfahren nach RUMPEL-LEEDE gemessen. Um den Oberarm wurde eine Blutdruckmanschette gelegt und 5 Minuten lang

- a) bei einem Druck von 100 mm Hg gestaut,
- b) danach die Manschette an den anderen Oberarm gelegt und bei einem dem systolisch/diastolischen Mittelwert entsprechenden Druck ebenfalls 5 Minuten lang

gestaut. In der Mitte der Ellenbeuge wurden in einem Kreis von 6 cm Durchmesser die Petechien ausgezählt. Als pathologisch galten mehr als 25 Petechien.

6. Blutungszeit:

Die Blutungszeit wurde mit der subaqualen Methode nach MARX und RESSEL bestimmt.

Mit einem Schnepfer wurde ein 4 mm tiefer Einstich in den unteren Pol des Ohrfläppchens gemacht und dann das Ohrfläppchen sofort in ein mit Aqua dest. von 20 Grad C gefülltes Becherglas getaucht, so dass der herausfliessende Blutfaden genau bis zu seinem Versiegen verfolgt und die dazu benötigte Zeit abgestoppt werden konnte. Normale Werte: 2 - 2 1/2 Minuten (Grenzwerte bis 5 Minuten).

7. Gerinnungszeit nach QUICK-STEFANINI:

1 ccm Nativ-Venenblut werden direkt nach der Entnahme mittels einer 5 ccm lassenden Spritze, in zwei Reagenzgläser gefüllt, in ein Wasserbad von 37 Grad C gestellt und alle 30 Sekunden auf ihre Gerinnung überprüft. Der Zeitpunkt von der Blutentnahme bis zum Gerinnungseintritt wird mittels einer Stoppuhr gemessen. Der Normalwert liegt zwischen 5 - 10 Minuten.

8. Die Auswertung der Messreihen und Untersuchung auf statistisch echte Unterschiede zwischen den Befunden bei Diabetikern mit Störung im Blutgerinnungssystem und denjenigen Diabetikern mit normalen Ergebnissen erfolgte an Hand der graphischen Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen" von S. KOLLER (7).

UNTERSUCHUNG

A. BLUTGERINNUNGSFAKTOREN

1. Prothrombin und seine Acceleratoren

a) Von 59 untersuchten Diabetikern, 46 Frauen und 14 Männern, lagen die RIE SCHULTZE-Indexwerte bei 9 Patienten unter 75 %: (R. S. W. I und R. S. W. II abgekürzt als I und II in Tabelle 1).

Tabelle 1

	2'	4'	6'	8'	10'	12'	%
Sch. Er.:							
I	70"	<u>41,5"</u>	42,5"	47,5"			73 %
II	47"	43,5"	42"	45"			72 %
I. E.:							
I	50"	<u>41"</u>	42"	45"			72 %
II	29"	30,5"	33,5"	37"			100 %
H. F.:							
I	51,5"	<u>43,5"</u>	51,5"	50"			62 %
II	-----						
Ste. M.:							
I	> 70"	71"	71"	60,5"	56,5"	<u>55"</u>	34 %
II	keine Verbesserung						
B. G.:							
I	> 60"	56"	58,5"	53,5"	<u>52,5"</u>	64,5"	65 %
II	-----						
St. M.:							
I	39"	<u>38"</u>	46"	48"	48"		72 %
II	34"	32,5"	39"	41"	47"		86 %
H. E.:							
I	> 90"	> 90"	43"	<u>42"</u>	43"		69 %
II	24"	26"	29,5"	(einen Tag altes Plasma)			
J. M.:							
I	> 70"	46"	<u>45"</u>	51,5"	55"		56 %
II	> 70"	37"	32"	40"	39,5"		86 %
H. Th.:							
I	> 70"	> 70"	56"	<u>49,5"</u>	51"		50 %
II	> 70"	> 70"	<u>59,5"</u>	60"	61"	keine Verbess.	

Die Patienten mit den verminderten Prothrombinwerten werden als Gruppe A bezeichnet, die Patienten mit den normalen Werten als Gruppe B.

Weitere Befunde bei der Gruppe A:

(Abkürzungen: Diab. = Diabetes; Rast. = Rastinon; Tz. = Thrombozyten; Bl.zeit = Blutungszeit; norm. = normal; R.L. = Rumpel-Leede; M.W. = Mittelwert; Pat. = Patient (in); J. = Jahr; Quick = QUICK-Test; path. = pathologisch).

- St. M.: weibl.; 69 J.; Diabetes seit 5 J.; Rastinon seit 1 J.; vorher kein Insulin. Quick: 100 %; R.S.W.I: 72,5 %; R.S.W.II: 86 %; S.T.F.A.: norm.; Tz.: 266400; Bl.zeit: norm.; R.L.: pos. bei syst./diast. MW. Pat. wurde 1/4 J. später auf Insulin umgestellt, da schlechte Stoffwechsellage.
- H. E.: weibl.; 59 J.; Diab. seit etwa 3 J.; Rastinon seit 5 Monaten; vorher kein Insulin. Quick: 100 %; R.S.W.I: 73 %; R.S.W.II: 80 %; S.T.F.A.: 63 %; Tz.: 110000; Bl.zeit: norm.; R.L.: neg. Starke Haematome am Körper nach Sturz aus dem Bett.
- J. M.: weibl.; 69 J.; Diab. seit 4 J.; Invenol seit 11 Mon.; kurz vor Einstellung mit Insulin behandelt; vorher Diät. Quick: 100 %; R.S.W.I: 56 %; R.S.W.II: 86 %; S.T.F.A.: norm.; Tz.: 229000; Bl.zeit: 4'50"; R.L.: neg.
- H. Th.: weibl.; 55 J.; Diab. seit 2 J.; bekam im Coma hohe Insulin-Dosen, vorher nur Diät. Quick: 30 %; R.S.W.I: 50 %; R.S.W.II: keine Verbesserung; S.T.F.A.: norm.; Tz.: stark path.; Pfortaderthrombose, Laenneccirrhose, Magenulcus, Blutungen.
- I. E.: weibl.; 62 J.; Diab. seit 3 - 4 J.; Rastinon seit 8 Mon. vorher Invenol, Insulin. Quick: 35 %; R.S.W.I: 75 %; R.S.W.II: keine Verbesserung; S.T.F.A.: norm.; Tz.: 60000; Bl.zeit: norm.; R.L.: neg. Diab. in der Familie.
- Sch. E.: weibl.; 64 J.; Diab. seit 4 - 5 J.; Rastinon seit 1 1/2 J.; vorher nur Diät. Quick: 90 %; R.S.W.I: 72 %; R.S.W.II: keine Verbesserung; S.T.F.A.: norm.; Tz.: 168800; Bl.zeit 7'; R.L.: bei 100 mm Hg positiv. Pat. hatte eine Hepatitis epid.
- H. F.: männl.; 65 J.; Diab. seit 3 J.; Rastinon seit 1 1/2 J.; vorher nur Diät; 1954 3 Wochen Insulin. Quick: 95 %; R.S.W.I: 62 %; R.S.W.II: keine Verbesserung; S.T.F.A.: 60 %; Tz.: 314000; Bl.zeit 1'; R.L.: negativ.

Ste. M.: männl.; 55 J.; Diabetes seit 2 J.; Depot-Insulin, bekam 1 1/2 J., 1/2 J. lang Rastinon. Quick: 70 %; R. S. W. I: 34 %; R. S. W. II: keine Verbesserung; S. T. F. A.: 70 %; Tz.: 160000; Bl. zeit: norm.; R. L.: negativ.

B. G.: männl.; 28 J.; Diab. seit 4 J.; nur Insulin. Quick: 70 %; R. S. W. I: 65 %; R. S. W. II: keine Verbesserung; S. T. F. A.: verl. Aktivierungszeit; Tz.: 209000; Bl. zeit 1'30"; R. L.: negativ.

b) Ein Vergleich zwischen den Ergebnissen der Bestimmung nach RIEBEN-SCHULTZE I und der Prothrombinzeitbestimmung nach QUICK ergab:

Tabelle 2

aa) für Gruppe A:

Name:	R. S. W. I: %	Quick-Wert: %
St. M.	72	100
H. E.	73	100
J. M.	56	100
H. Th.	50	30
I. E.	72	35
Sch. E.	72	90
H. F.	62	95
Ste. M.	34	70
B. G.	65	70

1. Bei 5 Personen lag der QUICK-Wert im Bereich des Normalen, während das Prothrombin in dem RIEBEN-SCHULTZE-Test deutlich vermindert war, jedoch nicht unter 50 %.

2. In einem Fall entsprechen die Bestimmungen einander.

3. Bei 2 Patienten ist der QUICK-Wert unter 50 %.

4. In einem Fall ist der QUICK-Wert etwas vermindert und der R. S. W. I stark herabgesetzt.

bb) für Gruppe B:

Differenzen der Messergebnisse zwischen den beiden Methoden zur Bestimmung des Prothrombins und seiner Acceleratoren sind nur schlecht verwertbar, da das

Prothrombin im Normalbereich Schwankungen unterliegt (12). Es werden nur Ergebnisse angeführt, die um 20 % und mehr von einander differieren:

Bei 3 Personen von 49 ist der QUICK-Wert höher als die Bestimmung nach RIEBEN-SCHULTZE (Z. M.; P. M.; H. M.) (20 - 23 %).

Bei 40 Personen sind beide Bestimmungen nahezu gleich (0 - 20 %).

Bei 6 Personen ist der QUICK-Wert niedriger als der R. S. W. Davon betragen 5 QUICK-Werte bei 5 Personen zwischen 60 - 70 % (W. M.; St. J.; Ba. R.; K.; H. J.), während die R. S. -Teste normal sind.

Gruppe A: Verbesserung der RIEBEN-SCHULTZE-I-Werte nach F. V. - und VII-Zusatz (RIEBEN-SCHULTZE-II-Werte):

Tabelle 3

Name:	Aktivierungszeit:	R. S. W. I:	R. S. W. II:	QUICK-Wert: %
Z. M.	normal	72 %*	86 %	100
P. E.	verl.: 8-10'	73 %	80 %	100
H. M.	normal	56 %	86 %	100
Th.	verl.: 8'	50 %	keine Verbess.	30
E.	normal	75 %	100 %	35
ch. Er.	normal	72 %	keine Verbess.	90
F.	normal	62 %	-	95
e. M.	verl.: 12'	34 %	keine Verbess.	70
G.	verl.: 10'	65 %	keine Verbess.	70

Bei 4 von 8 Fällen war eine Verminderung der Faktoren V und VII mit ausschlaggebend, da nach Faktor V- und VII-Zusatz das Prothrombin normale Werte ergab.

Bei den anderen 4 Personen trat keine Verbesserung ein:

Th.: Coma diab., Laennec'sche Lebercirrhose.

ch. E.: Hatte früher eine Hepatitis epid. gehabt; in welchem Jahre ist nicht bekannt.

Die beiden anderen Patienten boten klinisch keinen Anhalt.

Eine Untersuchung über die eventuelle Abhängigkeit des Prothrombinmangels vom Alter des Diabetikers war im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, weil fast ausschliesslich Personen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren untersucht wurden. Der Mittelwert des Alters war bei Gruppe A und B gleich.

- e) Die durchschnittliche Diabetesdauer ist bei Gruppe A und B nahezu gleich. Gruppe A: 3,4 Jahre; Gruppe B: 4,4 Jahre. (Kein statistisch echter Unterschied).
- f) Das Allgemeinbefinden war bei 7 Patienten der Gruppe A im ganzen gut (Angaben der Patienten und äusserlicher Inspektion). Bei 2 Patienten schlechter. St. M. musste 1/4 Jahr später wieder auf Insulin umgestellt werden; H. Th. w. im Coma in die Klinik eingeliefert.

vorher Insulin				vorher Insulin				vorher Diät				vorher Diät					
Name	Alter	DD		Name	Alter	DD	Th.D.	Name	Alter	DD	Th.D.	Name	Alter	DD	Name	Alter	DD
				I. E.	62	4	0,75	St. M.	63	5	0,75	Ste. M.	49	2	H. Th.	55	2
								H. E.	59	3	0,5	B. G.	28	4			
								J. M.	69	4	1,0						
								Sch. E.	64	5	1,5						
								H. F.	65	3	1,5						
								5 Pat.	64	4							

Gruppe A

Du. G.	57	8	S. Ch.	56	0	E. M.	60	2	1,5	M. Th.	72	7	0,75	T. M.	58	2	B.	55	14
M. Chr.	44	0	D. K.	69	3?	H. A.	79	1	1,0	S. Ph.	60	4	1,0	L. K.	53	22			
S. Em.	58	0	Ster. M.	62	2	G. M.	70	2	1,0	W. R.	70	0,5	0,5	W.	74	17			
R. V.	76	0	F. K.	49	0	St. J.	66	3	1,0	W. M.	58	5	0,75	J. W.	63	5			
Sch. M.	66	11	G.	30	1	K. R.	53	1	1,0	H. Cr.	58	1	1,0	Ba. R.	58	7			
He. M.	64	1	D. G.	70	0	B. R.	67	2	1,5	M. F.	52	1	1,0	P. M.	59	4			
R. P.	61	11	6 Pat.	56	1	P.	65	5	1,5	St. A.	69	4	1,75	St. Th.	71	5			
7 Pat.	60					Z. M.	73	4	1,75	M. M.	66	4	1,25	H. H.	66	8			
						F. E.	66	2	1,5	S. F.	53	3	0,75	J. A.	20	4			
						K. M.	64	4	1,0	Sp. R.	74	1	1,0	V. A.	72	7			
						B. O.	65	5	0,75	H. J.	64	4	1,5	R. A.	67	7			
						Hu. J.	52	3	0,75	11 Pat.	63	3		L. V.	53	2			
						12 Pat.	65	3						G. W.	25	2			
														W. O.	41				
														14 Pat.	56	7			

Gruppe B

Abkürzungen: Alter = Alter der Patienten
 DD = Diabetesdauer in Jahren
 Th. D. = Therapiedauer

g) Von 45 Frauen hatten 6 Frauen eine Verminderung des Prothrombinkomplex (13 %).

Von 14 Männern war bei 3 das Prothrombin und seine Acceleratoren vermindert (21 %).

Kein statistisch echter Unterschied.

h) 40 Diabetiker waren auf Rastinon eingestellt, 2 Patienten (H.H. und J.M.) auf Invenol; eine Verminderung des R.S.W.I lag bei 6 von diesen 42 Patienten vor. Diese 6 gehören alle zu der Gruppe, die seit 1/2 bis 1 1/2 Jahren Rastinon bekamen. 5 dieser Patienten waren vorher nur auf Diät eingestellt gewesen, eine Frau bekam vorher Insulin. Die Diabetesdauer dieser Patienten betrug durchschnittlich 3 Jahre.

Bei den 13 Patienten, die zur Zeit der Untersuchung gerade auf Rastinon eingestellt wurden, war der R.S.W.I normal. Der Diabetes war meist erst seit kürzerer Zeit bekannt, bestand aber bei 2 Diabetikern seit 8 und 11 Jahren.

Von den 16 Insulin-Patienten wiesen 2 einen pathologischen R.S.W.I auf. Der Diabetes bestand bei den Insulin-Patienten durchschnittlich länger als bei den Rastinon-Patienten. Die Fälle mit vermindertem R.S.W.I waren erst seit 2 und 4 Jahren krank.

H.Th., vorher nur auf Diät eingestellt, bekam im Coma hohe Insulindosen.

i) 3 der 9 Patienten der Gruppe A hatten weniger als 150.000 Thrombocyten/cmm Blut.

Von 50 Diabetikern der Gruppe B hatten 11 zwischen 150.000 und 90.000 Thrombocyten/cmm Blut.

k) Der RUMPEL-LEEDE-Test war in nur einem Fall der Gruppe A positiv, und zwar erst beim syst./diast. Mittelwert.

l) Von 7 Patienten der Gruppe A hatten 5 Patienten keine pathologischen Veränderungen am Augenhintergrund. Bei einem Patienten (H.F.) waren beginnende diabetische Veränderungen, bei St.M. Mikroaneurysmen nachweisbar.

m) 8 Diabetiker der Gruppe A wurden nach Diabetesvorkommen in der Familie befragt. In keiner Familie war ein Diabetes bekannt.

2. S.T.F.A.

a) Bei 49 Diabetikern wurde die S.T.F.A. bestimmt. Bei 12 Patienten lag eine Verminderung unter 70 %, meist unter 50 % vor.

H.E.: weibl.; 59 J.; Diab. seit etwa 3 J.; Rastinon seit 5 Monaten, vorher kein Insulin. Quick: 100 %; R.S.W.I: 73 %; R.S.W.II: 80 %; S.T.F.A.: 63 %; Tz: 110000; Bl.zeit: norm.; R.L.: neg. Starke Haematome am Körper bei Sturz aus dem Bett.

- Chr.: weibl.; 44 J.; Diab. kurz vor der Untersuchung bekannt; auf Rastinon eingestellt, vorher Insulin. Quick: 90 ‰; R.S.W.I: 100 ‰; S.T.F.A.: 25 ‰; Tz.: 152000; Bl.zeit: norm.; R.L.: Neg. Mittelstarke Thrombose an beiden Unterschenkeln.
- K.: weibl.; 53 J.; Diab. seit 22 J.; Insulin. Quick: 90 ‰; R.S.W.I: 110 ‰; S.T.F.A.: 50 ‰; Tz.: 159400; Bl.zeit: norm.; R.L.: positiv. Rheumatische Beschwerden; 4 Monate nach der Untersuchung bekam die Patientin einen Schlaganfall.
- M.: weibl.; 59 J.; Diab. seit 4 J.; Insulin. Quick: 100 ‰; R.S.W.I: 77 ‰; S.T.F.A.: 50 ‰; Tz.: 212400; R.L.: neg. Seit dem 18. Lebensjahr Gallenkoliken.
- V.: weibl.; 76 J.; Diab. kurz vor der Untersuchung bekannt; auf Rastinon eingestellt, vorher Insulin. Quick: 90 ‰; R.S.W.I: 89 ‰; S.T.F.A.: 53 ‰; Tz.: 187200; Bl.zeit: norm.; R.L.: neg. Thrombophlebitis am lk. Unterschenkel.
- R.: weibl.; 74 J.; Diab. seit 1 J.; Rastinon seit 1 J.; kein Insulin vorher. R.S.W.I: 84 ‰; S.T.F.A.: 50 ‰; Tz.: 192000; Bl.zeit: norm.; R.L.: neg. Adipöse Patientin mit Gelenkrheumatismus.
- Ch.: weibl.; 56 J.; Diab. 3 Monate vor der Untersuchung bekannt; Rastinon; kein Insulin vorher. Quick: 90 ‰; R.S.W.I: 87 ‰; S.T.F.A.: 50 ‰; Tz.: 168000; Bl.zeit: norm.; R.L.: neg. Seit 20 J. Gallenkoliken, Gelenkrheumatismus.
- Th.: weibl.; 71 J.; Diab. seit 5 J.; Altinsulin. Quick: 90 ‰; R.S.W.I: 76 ‰; S.T.F.A.: 32 ‰; Tz.: 141600; Bl.zeit: norm.; R.L.: neg.
- H.: weibl.; 66 J.; Diab. seit 8 J.; Insulin; vor der Untersuchung 1/2 J. Invenol. Quick: 85 ‰; R.S.W.I: 87 ‰; S.T.F.A.: 38 ‰; Tz.: 217800; Bl.zeit: 1 1/2'; R.L.: positiv. Erhebliche Arteriosklerose, Fettunverträglichkeit.
- Fr.: männl.; 65 J.; Diab. seit 3 J.; Rastinon seit 1 1/2 J., vorher nur Diät; 1954 3 Wochen Insulin. Quick: 95 ‰; R.S.W.I: 72 ‰; R.S.W.II: keine Verb.; S.T.F.A.: 60 ‰; Tz.: 314000; Bl.zeit: 1'; R.L.: neg.
- J.: männl.; 64 J.; Diab. seit 4 J.; Rastinon seit 1 1/2 J., vorher kein Insulin. Quick: 90 ‰; R.S.W.I: 90 ‰; S.T.F.A.: 50 ‰; Tz.: 188400; Bl.zeit: über 3'; R.L.: neg. 1928 schwere Gelbsucht.
- e.M.: männl.; 55 J.; Diab. seit 2 J.; Insulin, bekam vor 1 1/2 J. 1/2 J. Rastinon. Quick: 70 ‰; R.S.W.I: 34 ‰; S.T.F.A.: 70 ‰; Tz.: 160000; Bl.zeit: norm.; R.L.: neg.

Tabelle 5

Gerade auf Rastinon eingestellt				Seit 1/2 - 1 1/2 Jahren auf Rastinon eingestellt				Insulin				Diät							
vorher Insulin				vorher Insulin				vorher Diät											
Name	Alter	DD		Name	Alter	DD	Th.D.	Name	Alter	DD	Th.D.	Name	Alter	DD	Name	Alter	DD		
M. Chr.	44	0	S. Ch.	56	0			H. E.	59	3	0,5	L. K.	53	22					
R. V.	76	0						S. R.	74	1	1,0	P. M.	59	4					
								H. F.	65	3	1,5	St. Th.	71	5					
								H. J.	64	4	1,5	H. H.	66	8					
								4 Pat.	66	3	1,1	St. M.	55	2					
												5 Pat.	60	8, 2					
Gruppe C																			
Du. G.	57	8	D. K.	69	3?	E. M.	60	2	1,5	M. Th.	72	7	0,75	W.	74	17	H. Th.	55	2
Sch. E.	58	0	Str. M.	62	2	H. A.	79	1	1,0	S. Ph.	60	4	1,0	J. W.	63	5			
Sch. M.	66	11	F. K.	49	0	G. M.	70	2	1,0	W. R.	70	0,5	0,5	B. R.	58	7			
He. M.	64	1	G.	30	1	St. J.	66	3	1,0	W. M.	58	5	0,75	J. A.	20	4			
R. P.	61	11	D. G.	70	0	Z. M.	73	4	1,75	H. Cr.	58	1	1,0	V. A.	72	7			
5 Pat.	61	6	5 Pat.	56	1,2	B. O.	65	5	0,75	M. F.	52	1	1,0	L. A.	53	2			
						Hu. J.	52	3	0,75	M. M.	66	4	1,25	G. W.	25	2			
						L. E.	62	4	0,75	Schr. F.	53	3	0,75	W. O.	41				
						8 Pat.	56	3	1,1	St. M.	69	5	0,75	B. G.	28	4			
										J. M.	69	4	1,0	9 Pat.	48	6			
										10 Pat.	63	3,50	0,9						
Gruppe D																			

Gruppe C

Gruppe D

Die Patienten mit vermindertem S. T. F. A. werden als Gruppe C, diejenigen mit normalen Ergebnissen als Gruppe D geführt.

b) In Gruppe C ergaben sich aus der Anamnese keine Ursachen für die S. T. F. A. - Verminderung.

c) Pathologische Werte im Prothrombin-Acceleratoren-Komplex, verlängerte Blutungszeit oder positiver RUMPEL-LEEDE-Test kamen in Gruppe C nicht vermehrt vor.

d) Von 37 Frauen hatten 9 Frauen, von 14 Männern 3 Männer einen S. T. F. A. - Mangel. Es ergaben sich keine Beziehungen zum Geschlecht der Patienten.

e) Eine Untersuchung einer Beziehung des S. T. F. A. - Mangels zum Alter der Patienten war wegen der Auswahl der Patienten nicht möglich. Das durchschnittliche Alter war bei den Gruppen C und D gleich.

f) Auf 35 auf Rastinon eingestellte Diabetiker kamen 7 Patienten mit einem S. T. F. A. - Mangel (20 %).

Von 13 Patienten, die zur Zeit der Untersuchung gerade auf Rastinon eingestellt wurden, entfielen 3 auf die Gruppe C (23 %). Die Diabetesdauer betrug dabei meist 0 - 1 Jahr, in 3 Fällen 8 - 11 Jahre.

22 Diabetiker bekamen Rastinon seit 1/2 bis 1 1/2 Jahren. Von ihnen gehörten 4 zur Gruppe C, und zwar nur diejenigen, die vor der Einstellung nur Diät bekamen (18 %). Die durchschnittliche Diabetesdauer betrug etwa 3 Jahre.

Bei den 14 Insulin-Patienten gehörten 5 zur Gruppe C. Das durchschnittliche Alter lag dabei nicht unter 55 Jahren bei den Patienten mit S. T. F. A. - Verminderung. Bei den Patienten mit normalen Ergebnissen lag das durchschnittliche Alter um 48 Jahre, da auf diese Gruppe die jugendlichen Diabetiker kamen. Die durchschnittliche Diabetesdauer betrug bei den Insulin-Patienten sowohl für Gruppe C, als auch für Gruppe D 6 - 8 Jahre.

g) Von 10 Patienten der Gruppe C hatte ein Patient eine beginnende Retinopathia diab. (H.F.), eine Patientin hatte punktförmige Blutungen am Augenhintergrund.

h) Allgemeinbefund:

H. E. : adipöse Patientin; stark dekompensierter Hypertonus.

M. Chr. : gut eingestellt. Asthenischer Typ.

L. K. : Diabetes mit KIMMELSTIEL-WILSON-Syndrom.

P. M. : -----

R. V. : gut eingestellt.

Sp. R. : adipöse Patientin mit Herzdilat., pulm. Stauung, Hypertonus seit 1941.

S. Ch. : Hypertonus.

H. H. : Mässiges Allgemeinbefinden. Erhebliche Arteriosklerose.

St. Th.: -----
 H. F. guter Allgemeinzustand.
 H. J.: seit 1/2 Jahr Husten, Atemnot, Herzbeschwerden.
 St. M.: Herzbeschwerden.

i) Bei 3 von 11 Patienten der Gruppe C war ein Diabetes in der weiteren Familiennachweisbar.

B. THROMBOCYTEN

Der Mittelwert aller Thrombocytenauszählungen betrug 186.300 Thrombocyten/Blut.

a) Von 59 Diabetikern ergab sich bei 14 Diabetikern eine Verminderung der Thrombocyten: die Anzahl lag für 10 zwischen 150.000 - 100.000 Thrombocyten/cmm Blut, bei weiteren 4 Diabetikern unter 100.000, meist um 90.000 Tz./cmm.

M. Th.: weibl.; 72 J.; Diab. seit 7 J.; Rastinon seit 3/4 J., vorher nur Diät. Quick: 90 %; R. S. W. I.: 87 %; S. T. F. A.: norm.; Tz.: 123600; R. L.: neg. Aortensklerose.

H. E.: weibl.; 59 J.; Diab. seit etwa 3 Jahren; Rastinon seit 5 Monaten, vorher kein Insulin. Quick: 100 %; R. S. W. I.: 73 %; R. S. W. II.: 80 %; S. T. F. A.: 63 %; Tz.: 110000; Bl. zeit: norm.; R. L.: neg. Starke Haematome am Körper beim Sturz aus dem Bett.

Du. G.: weibl.; 57 J.; Diabetes seit 8 J.; auf Rastinon gerade eingestellt, vorher Insulin. Quick: 84 %; R. S. W. I.: 89%; S. T. F. A.: norm.; Tz.: 112000; Bl. zeit: norm.; R. L.: positiv. Varizen an beiden Unterschenkeln.

S. Ph.: weibl.; 60 J.; Diab. seit 4 J.; Seit 1 J. Rastinon, vorher nur Diät. Quick: 90 %; R. S. W. I.: 100 %; S. T. F. A.: norm.; Tz.: 118000; Bl. zeit: norm.; R. L.: neg. Herzbeschwerden.

W. R.: weibl.; 70 J.; Diab. seit 1/2 J.; Rastinon seit 1/2 J., vorher kurze Zeit Insulin. Quick: 90 %; R. S. W. I.: 79 %; S. T. F. A.: normal; Tz.: 140000; Bl. zeit: norm.; R. L.: neg.

H. A.: weibl.; 79 J.; Diab. seit 1 J.; Rastinon seit 1 J., vorher kurze Zeit Insulin. Quick: 90 %; R. S. W. I.: norm.; S. T. F. A.: norm.; Tz.: 130000; Bl. zeit: norm.; R. L.: neg. Patientin hatte vor 7 J. einen Schlaganfall.

- R.: weibl.; 53 J.; Diab. seit 1 J.; seit 3/4 J. Rastinon, vorher Insulin.
Quick: 90 %; Tz.: 136000; Bl.zeit: norm.; R.L.: neg.
- A.: weibl.; 69 J.; Diab. seit 4 J.; seit 1 1/2 J. Rastinon, vorher nur Diät.
Quick: 90 %; S.T.F.A.: 81 %; Tz.: 124000.
- .: weibl.; 62 J.; Diab. seit 3 - 4 J.; Rastinon seit 8 Monaten, vorher
Invenol, Insulin. Quick: 35 %; R.S.W.I: 75 %; R.S.W.II: keine Verb.;
S.T.F.A.: norm.; Tz.: 60000; Bl.zeit: norm.; R.L.: neg.
- Th.: weibl.; 71 J.; Diab. seit 22 J.; Insulin. Quick: 90 %; R.S.W.I: 76 %;
S.T.F.A.: 32 %; Tz.: 141000; Bl.zeit: norm.; R.L.: neg.
- J.: männl.; 64 J.; Diab. seit 4 J.; Rastinon seit 1 1/2 J., vorher nur Diät.
Quick: 90 %; R.S.W.I: 90 %; S.T.F.A.: 50 %; Tz.: 188400; Bl.zeit:
über 3'; R.L.: neg. 1928 schwere Gelbsucht.
- Th.: weibl.; 55 J.; Diab. seit 2 J.; vorher nur Diät, im Coma hohe Insu-
lindosen. Quick: 30 %; R.S.W.I: 50 %; S.T.F.A.: norm.; Tz.: stark
path.; Pfortaderthrombose, Lebercirrhose, Oesophagusblutungen, Ma-
genulcus.
- G.: männl.; 70 J.; Diab. eben erst bekannt geworden; gleich auf Rasti-
non eingestellt. Quick: 100 %; R.S.W.I: 100 %; S.T.F.A.: norm.;
Tz.: 129000; Bl.zeit: norm.; R.L.: neg.
- O.: männl.; 41 J.; Insulin. Quick: 100 %; R.S.W.I: 100 %; Tz.: 92400;
Bl.zeit: 4'20"; R.L.: neg. Essentielle Hyperlipaemie, gelegentlich
Zahnfleischblutungen. Diabetesdauer nicht bekannt.

e Patienten mit den verminderten Thrombocytenwerten werden als Gruppe E,
jejenigen mit normalen Ergebnissen als Gruppe F geführt.

b) Blutungszeit:

aa) Gruppe E:

Tabelle 6

Name:	Thrombocyten:	Blutungszeit:
M. Th.	123 600	3' 50"
H. E.	110 000	normal
Du. G.	112 000	2'
S. Ph.	118 000	2' 30"
W. R.	140 000	2'
H. A.	130 000	2' 30"
I. E.	60 000	3' 30"
K. R.	136 000	normal
St. A.	124 000	---
H. J.	90 000	2' 30"
H. Th.	stark path.	---
D. G.	129 000	2'
W. O.	92 400	4' 20"
St. Th.	141 000	2' 30"

bb) Gruppe F: Verteilung der Blutungszeiten siehe Tabelle 7.

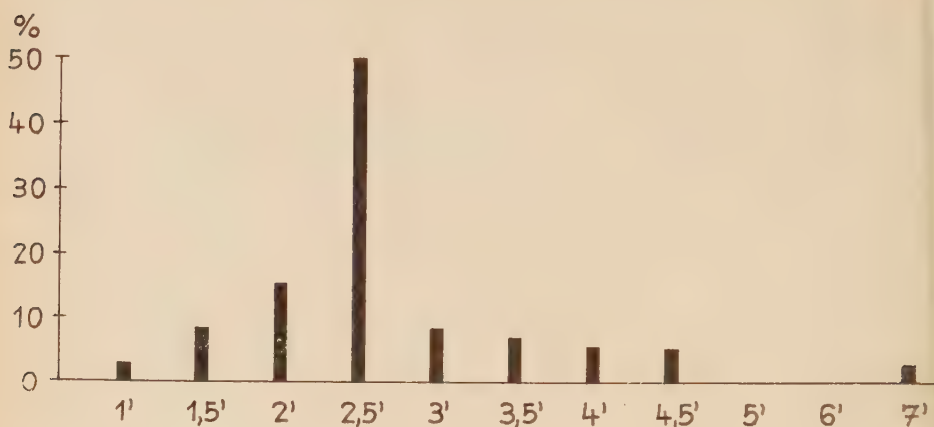
Tabelle 7

Blutungszeit Gruppe F

1'	1,5'	2'	2,5'	3'	3,5'	4'	4,5'	5'	6'	7'
H.F.	St. A.	W. M.	Hu. J. +	E. M.	B. R.	I. W.	J. M.			Sch. E.
	W.	St. J.	St. M.	K. M.	L. K.	H. M.	B.			
	Ba. R.	M. M.	M. Chr.	S. R.						
	H. H.	S. F.	G. M. +	V. A.						
		S. Chr.	H. Cr.							
		G. W.	S. Em.							
			M. F.							
			P +							
			F. E.							
			R. V.							
			D. K.							
			Str. M.							
			S. M. +							
			J. A.							
			R. A.							
			F. K.							
			L. V.							
			St. M.							
			G.							
			R. P.							

Name⁺ = Blutungszeitbestimmung, die 2,5 - 3 Minuten betrug, ohne dass der Wert exakt angegeben wurde.

cc) Verteilung der Blutungszeiten bei 54 Diabetikern. (Gesamtzahl):



c) Der RUMPEL-LEEDE-Test war bis auf eine Patientin (D.G.) bei allen Personen der Gruppe E negativ. Bei 2 Personen traten einzelne Petechien auf.

d) Es war kein Nachweis möglich, ob die Häufigkeit der Thrombocytenverminderung vom Alter der Patienten abhängt.

e) Von 46 Frauen gehörten 11 zur Gruppe E. Von 13 Männern 3 Männer. Kein statistisch echter Unterschied.

f) Von 41 auf Rastinon eingestellten Diabetikern war bei 11 Patienten eine Thrombocytenverminderung nachweisbar (27 %).

Davon entfielen 2 Personen auf die 13 Diabetiker, die zur Zeit der Untersuchung gerade auf Rastinon eingestellt wurden (15 %).

9 Patienten entfielen auf die 28 Diabetiker, die Rastinon seit 3/4 bis 1 1/2 Jahren bekamen (32 %).

Von 16 Insulin-Patienten gehören 2 zur Gruppe E (W.O.: essentielle Hyperlipaemie) (13 %). Die durchschnittliche Diabetesdauer betrug 7 Jahre (2 - 22 Jahre), war also allgemein höher als bei den Rastinon-Diabetikern, bei denen sie durchschnittlich 3/4 Jahr betrug.

g) Von 10 Patienten der Gruppe E wiesen 2 (M. Th. und St. Th.) punktförmige Blutungen am Augenhintergrund auf. Die übrigen Patienten waren o.B.

Geräte auf kasunon emgestein
 seit 1/2 - 1 1/2 Jahren auf kasunon emgestein
 vorher Insulin
 vorher Diät

Gruppe E

Name	Alter	DD	Name	Alter	DD	Th.D.	Name	Alter	DD	Th.D.	Name	Alter	DD	Name	Alter	DD	
Du. G.	57	8	D. G.	70	0		H. A.	79	1	1, 0	H. E.	59	3	0, 5	St. Th.	71	22
							Hu. J.	52	3	0, 75	M. Th.	72	7	0, 75	W. O.	41	
							I. E.	62	4	0, 75	S. Ph.	60	4	1, 0			
							K. R.	53	1	0, 75	W. R.	70	0, 5	0, 5			
							4 Pat.	61	2, 20	0, 8	St. A.	69	4	1, 5			
											5 Pat.	66	3, 70	0, 9			

M.Chr.	44	0	S.Ch.	56	0		E.M.	60	2	1,5	S.R.	74	1	1,0	L.K.	53	22
R.V.	76	0	D.K.	69	3?		G.M.	70	2	1,0	H.F.	65	3	1,5	P.M.	59	4
Sch.E.	58	0	Str.M.	62	2		St.J.	66	3	1,0	H.J.	64	4	1,5	H.H.	66	8
S.M.	66	11	F.K.	49	0		Z.M.	73	4	1,75	W.M.	58	5	0,75	St.M.	55	2
He.M.	64	1	G.	30	1		B.R.	67	2	1,5	H.Ctr.	58	1	1,0	W.	74	17
R.P.	61	11	5 Pat.	53	1		P.	65	5	1,5	M.F.	52	1	1,0	J.W.	63	5
6 Pat.	62	4?					F.E.	66	2	1,5	Sch.F.	53	3	0,75	Ba.R.	58	7
							K.M.	64	5	1,75	Sch.E.	64	5	1,5	J.A.	20	4
							8 Pat.	66	3	1,4	St.M.	69	5	0,75	V.A.	72	2
											J.M.	69	4	1,0	L.V.	53	2
											11 Pat.	63	3	1,1	G.W.	25	2
															B.G.	28	4
															T.M.	58	2
															R.A.	67	5
															14 Pat.	52	7

Gruppe F

h) Allgemeinbefund:

M. Th.:	Diabetes sprach nicht auf Rastinon an, der Blutzucker blieb weiterhin um 500 mg%.
Du. G.:	o.B.
H. A.:	o.B.
D. G.:	o.B. Adipöser Patient.
H. J.:	seit 1/2 Jahr Husten, Atemnot und Herzbeschwerden.
I. E.:	Purpura diab. an den Unterschenkeln. Sonst o.B.
K. R.:	seit 1953 Herzbeschwerden. Sonst o.B.
H. E.:	o.B.
S. Ph.:	Herzbeschwerden.
W. R.:	Aortensklerose und dekompensierter Hypertonus.
St. A.:	o.B.
W. O.:	essentielle Hyperlipaemie. Sonst keine Angaben.
H. Th.:	Coma diab.

i) Von 11 Personen der Gruppe E gaben 5 an, dass in der Familie Diabetes vorkäme.

C. KAPILLARRESISTENZ

Von 56 untersuchten Diabetikern hatten 12 einen positiven RUMPEL-LEEDE:

St. M.:	weibl.; 69 J.; Diab. seit 5 J.; Rastinon seit 1 J., vorher kein Insulin. Quick: 100 %; R. S. W. I: 72,5 %; R. S. W. II: 86 %; S. T. F. A.: norm.; Tz.: 266400; Bl. zeit: norm.; R. L.: positiv. Patientin wurde 1/2 J. später auf Insulin umgestellt, da schlechte Stoffwechsellage.
Du. G.:	weibl.; 57 J.; Diab. seit 8 J.; auf Rastinon gerade eingestellt, vorher Insulin. Quick: 84 %; R. S. W. I: 89 %; S. T. F. A.: norm.; Tz.: 112000; Bl. zeit: norm.; R. L.: positiv. Varizen an beiden Unterschenkeln.
E. M.:	weibl.; 59 J.; Diab. seit 2 J.; Rastinon seit 1 1/2 J., vorher Insulin. Quick: 90 %; R. S. W. I: 100 %; S. T. F. A.: norm.; Tz.: 213800; Bl. zeit: 3'; R. L.: positiv. Seit längerer Zeit hoher Blutdruck; morgens beim Aufwachen leicht Nasenbluten.
St. J.:	weibl.; 66 J.; Diab. seit 3 J.; Rastinon seit 1 J., vorher Insulin. Quick: 70 %; R. S. W. I: 100 %; S. T. F. A.: norm.; Tz.: 163200; Bl. zeit: 2'; R. L.: positiv. Gibt an, leicht blaue Flecken zu bekommen.

- ch.E.: weibl.; 64 J.; Diab. seit 4 - 5 J.; Rastinon seit 1 1/2 J., vorher nur Diät. Quick: 95 ‰; R.S.W.I: 72 ‰; S.T.F.A.: norm.; R.S.W.II: keine Verbess.; Tz.: 168800; Bl.zeit: 7'; R.L.: positiv. Patientin hatte eine Hepatitis epid.
- .K.: weibl.; 53 J.; Diab. seit 22 J.; Insulin. Quick: 90 ‰; R.S.W.I: 110 ‰; S.T.F.A.: 50 ‰; Tz.: 159400; Bl.zeit: norm.; R.L.: positiv. Rheumatische Beschwerden; 4 Monate nach der Untersuchung bekam die Patientin einen Schlaganfall.
- M.M.: weibl.; 66 J.; Diab. seit 4 J.; seit 1 1/2 J. Rastinon, vorher kein Insulin. Quick: 80 ‰; R.S.W.I: 80 ‰; S.T.F.A.: norm.; Tz.: 270000; Bl.zeit: 2'; R.L.: positiv. 1956 Hepatitis, starke Varizen.
- .W.: weibl.; 63 J.; Diab. seit 5 J.; Insulin. Quick: 100 ‰; R.S.W.I: 100 ‰; S.T.F.A.: norm.; Tz.: 111800; Bl.zeit: 4'; positiv.
- S.F.: weibl.; 53 J.; Diab. seit 3 J.; Rastinon seit 3/4 J., vorher nur Diät. Quick: 92 ‰; R.S.W.I: 78 ‰; S.T.F.A.: norm.; Tz.: 204000; Bl.zeit: 2'; R.L.: pos. Starke Varizen an den Unterschenkeln.
- Ba.R.: weibl.; 58 J.; Diab. seit 7 J.; Insulin. Quick: 57 ‰; R.S.W.I: 92 ‰; S.T.F.A.: norm.; Tz.: 176400; Bl.zeit: 2'; R.L.: positiv. Gallenkoliken, Ikterus.
- D.K.: weibl.; 69 J.; Diab. seit 3 J.; zur Zeit der Untersuchung auf Rastinon eingestellt, vorher kein Insulin. Quick: 90 ‰; R.S.W.I: 91 ‰; S.T.F.A.: norm.; Tz.: 199200; Bl.zeit: norm.; R.L.: positiv. Hypertonus.
- H.H.: weibl.; 66 J.; Diab. seit 8 J.; Insulin. Quick: 90 ‰; Quick: 90 ‰; R.S.W.I: 85 ‰; S.T.F.A.: 38 ‰; Tz.: 217800; Bl.zeit: 1'30"; R.L.: positiv. Erhebliche Arteriosklerose.

Die 12 Diabetiker mit positivem RUMPEL-LEEDE-Test werden als Gruppe G, die anderen mit negativem Test als Gruppe H geführt.

Bei 100 mm Hg Stauungsdruck ist der Test bei 3 Patienten der Gruppe G positiv.

Bei einem Stauungsdruck von Höhe des syst./diast. Mittelwertes, der bei der Blutdruckmessung erhalten wurde, war der Test bei den restlichen 9 Personen positiv.

a) Es bestehen keine Beziehungen zu den pathologischen Werten der hier zu bestimmenden Blutgerinnungsfaktoren.

b) Ebenfalls keine Beziehungen zu den Patienten mit verminderter Thrombocytenzahl.

c) Untersuchungen über die Abhängigkeit vom Alter des Patienten konnten nicht ausgeführt werden (siehe oben).

d) Der RUMPEL-LEEDE-Test war hier nur bei Frauen positiv, und zwar 12 von 43 Frauen (30 %).

Bei den Männern ergab sich kein eindeutig positives Ergebnis. In 3 Fällen wurden bei erhöhtem Druck (syst./diast. MW) einzelne Petechien sichtbar (L.V.; Hu.J. und B.O.).

e) Bei 2 der 12 Patienten von Gruppe G war ausserdem noch ein Diabetes in der Familie bekannt.

f) Bei einer Diabetikerin der Gruppe G waren am Augenhintergrund Mikroaneurysmen. Eine Patientin mit Fundus hyperten. II (D.K.).

g) Von 41 auf Rastinon eingestellten Diabetikern hatten 8 Personen einen positiven RUMPEL-LEEDE-Test:

13 Diabetiker waren zur Zeit der Untersuchung gerade auf Rastinon eingestellt worden. Bei ihnen hatten 2 Patienten einen positiven R.L. (15 %).

28 längere Zeit mit Rastinon behandelte Diabetiker: davon 6 mit positivem R.L.-Test (21 %).

Von 15 Insulin-Patienten hatten 4 einen positiven Test (27 %). Kein statistisch echter Unterschied.

Bei der Gruppe G der Rastinon-Patienten entsprach das durchschnittliche Alter dem der Gruppe H.

Bei den Insulin-Fällen waren die Patienten der Gruppe G im allgemeinen etwas älter als die der Gruppe H.

Die Diabetesdauer scheint ebenfalls bei der Gruppe G der Insulin-Diabetiker etwas länger zu sein, als bei Gruppe H.

Zur Therapiedauer ergeben sich keine Beziehungen.

Geräte auf Rastinon eingestellt
vorher Insulin

Seit 1/2 - 1 1/2 Jahren auf Rastinon eingestellt
vorher Diät

Diät

Name	Alter	DD	Name	Alter	DD	Th.D.	Name	Alter	DD	Th.D.	Name	Alter	DD	Name	Alter	DD	
Du. G.	57	8	D. K.	69	3?		E. M.	60	2	1, 5	M. M.	66	4	1, 25	L. K.	53	22
							St. J.	66	3	1, 0	S. F.	53	3	0, 75	H. H.	66	8
											Sch. F.	64	5	1, 5	J. W.	63	5
											St. M.	69	5	0, 75	Ba. R.	58	7
											4 Pat.	63	4	1, 1	4 Pat.	60	10, 5

Gruppe G

M.Chr.	44	0	D.G.	70	0		H.A.	79	1	1,0	H.E.	59	3	0,5	St.T.	71	22
R.V.	76	0	S.Ch.	69	3?		Hu.J.	52	3	0,75	M.Th.	72	7	0,75	W.O.	41	
Sch.E.	58	0	Str.M.	62	2		I.E.	62	4	0,75	S.Ph.	60	4	1,0	P.M.	59	4
S.M.	66	11	F.K.	49	0		K.R.	53	1	0,75	W.R.	70	0,50	0,5	St.M.	55	2
He.M.	64	1	G.	30	1		G.M.	70	2	1,0	S.R.	74	1	1,0	W.	74	17
R.P.	61	11	5 Pat.	56	1,5		Z.M.	73	4	1,75	H.F.	74	3	1,5	J.A.	20	4
6 Pat.	62	4?					B.B.	67	2	1,5	H.J.	64	4	1,5	V.A.	72	7
							P.	65	5	1,5	W.M.	58	1	1,0	L.V.	53	2
							F.E.	66	2	1,5	H.Cr.	58	1	1,0	G.W.	25	2
							K.M.	64	5	1,75	M.F.	52	1	1,0	B.G.	28	4
							B.O.	65	5	0,75	J.M.	69	4	1,0	R.A.	67	5
							11 Pat.	65	3	1,2	11 Pat.	64	3	0,9	11 Pat.	51	6,3

Gruppe H

ERGEBNISSE

1. PROTHROMBIN UND SEINE ACCELERATOREN

Mit der Prothrombin- und Acceleratorenaktivitätsbestimmung nach RIEBEN-SCHULTZE, die die Menge des gebildeten Prothrombins und der Acceleratoren exakter angibt als der weniger empfindliche QUICK-Test (MARX), ergab sich bei 15 % der untersuchten Diabetiker ein Wert, der unterhalb des Normalbereiches lag. Diese Herabsetzung wird im Folgenden allgemein als Prothrombinverminderung bezeichnet, ohne genauere Angabe, ob die Verminderung auf einer echten Prothrombinschädigung oder Störung des Prothrombin-Acceleratorensystems beruht. Zudem können die Messergebnisse, die meist zwischen 50 und 70 % liegen, nur 1 Fall unter der kritischen Grenze der Norm (nach RIEBEN 47 % (12), nicht als ausgeprägter Mangel bezeichnet werden.

Bei 4 der 9 Patienten mit vermindertem Prothrombin war zugleich die Aktivierungszeit verlängert. In 3 Fällen ergab sich bei Zusatz von F. V und VII R. S. W. II):

In 2 Fällen keine Verbesserung der Aktivierungszeit; demnach müssten das Prothrombin und der Stuart-Faktor herabgesetzt sein. Die Verbesserung in einem Fall ist fraglich, da das Plasma einen Tag alt war.

Bei mehr der Hälfte der Fälle mit Prothrombinverminderung (5 Personen) zeigte der QUICK-Test noch Normalwerte an. Nach SCHULTZE-SCHWICK (15) wird bei der QUICK-Methode in erster Linie die Umwandlungsgeschwindigkeit des Prothrombins, bzw. F. VII bestimmt. Die Annahme eines kompensatorisch wirkenden vermehrt aktiven F. VII, der die Differenz zwischen den normalen QUICK-Werten und dem verminderten R. S. W. I erklären würde, wurde durch die Untersuchungen nicht bestätigt:

4 der 5 Patienten hatten einen normalen QUICK-Wert, normale Aktivierungszeit und verminderten R. S. W. I; ein Fall wies eine verlängerte Aktivierungszeit auf.

Bei 3 dieser Patienten wurde F. V und VII (R. S. W. II) zugesetzt: 2 Patienten: Normalisierung der R. S. W. I. (Demnach F. V hauptsächlich vermindert?).

Eine Patientin keine Verbesserung. (Prothrombin- und Stuart-Faktor-Verminderung)

Dem würde entsprechen, dass von 4 Fällen mit vermindertem QUICK-Wert die Aktivierungszeit im Zwei-Phasen-Test in 3 Fällen zugleich verlängert ist.

1 Faktor V und VII-Zusatz ergab aber keine Verbesserung. Ursache könnte eine Schädigung des gesamten Prothrombin-Acceleratoren-Komplexes sein. (Diese Patientin hatte eine Lebercirrhose).

Ein Fall mit normaler Aktivierungszeit.

Die Antithrombinwirkung wurde nicht berücksichtigt.

In der Gruppe B waren von 49 Personen bei 6 die QUICK-Werte niedriger als der R. S. W. I (12 %). Bei 3 Diabetikern lagen die QUICK-Werte höher. Die übrigen Ergebnisse der beiden Testungen (40 Personen) waren identisch.

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich nicht, in wie weit das bei QUICK mitbestimmte Fibrinogen (nach BIGGS (1) wird in der Ein-Phasen-Methode zugleich die gebildete Thrombinmenge, die Reaktionsgeschwindigkeit und Menge des Fibrinogens bestimmt) in einzelnen Fällen vermehrt vorhanden ist und somit eine verstärkte Antithrombinwirkung (QUICK) ausübt.

Eine vermehrte Prothrombinaktivität, wie sie INTROZZI (4) für schwere oder schlecht eingestellte Fälle angibt, fiel nicht auf. Die Aktivierungszeiten, sofern sie nicht verlängert waren, entsprechen denjenigen, die an nicht diabetischen Plasmen gewonnen wurden. Eine Vermehrung der Prothrombinmenge im R. S. T. I war in nur einem Fall vorhanden (110 %). Diese liegt aber noch innerhalb des Schwankungsbereiches der Normalwerte. Es ergaben sich keine Beziehungen zur Diabetesdauer oder dem Allgemeinzustand der Patienten.

Eine Abhängigkeit zum Geschlecht der Patienten war nicht nachweisbar. (Kein statistisch echter Unterschied nach S. KOLLER).

Die Prothrombinverminderung kam bei Rastinon- und Insulinbehandelten Patienten gleich häufig vor. Bei den Rastinon-Diabetikern waren davon nur die Patienten betroffen, die seit längerer Zeit Rastinon nahmen. Bei diesen Angaben liegen jedoch keine statistisch echten Unterschiede vor. Eine Beziehung zur Art der Therapie besteht nicht, ebenso wenig zur Diabetesdauer. Ferner bestehen keine Beziehungen zu pathologischen Thrombocytenwerten, der Kapillarfragilität oder Augenhintergrundsveränderungen.

2. S. T. F. A.

Bei 24 % der untersuchten Diabetiker kam eine Verminderung der S. T. F. A. vor.

Diese steht jedoch in keinerlei Beziehung zu den anderen bestimmten Gerinnungsfaktoren, verminderten Thrombocyten, der Blutungszeit, Kapillarfragilität, Augenhintergrundsveränderungen oder Geschlecht der Patienten, sofern sich aus einer kleinen Anzahl von Untersuchungen Aussagen machen lassen.

Bei den Insulin-Patienten kam ein S. T. F. A. -Mangel häufiger vor (36 %) als bei den auf Rastinon eingestellten Patienten (20 %), jedoch besteht auch hier kein statistisch echter Unterschied.

Es ergeben sich keine Relationen zwischen den pathologischen Werten der S. T. F. und der Diabetesdauer oder Schwere des Diabetes.

3. THROMBOCYTEN

Von 59 Diabetikern hatten 4 eine Thrombopenie von unter 100.000 Thrombocyten pro cmm Blut, 10 Patienten hatten eine Thrombocytenverminderung zwischen 150.000 (als untere Grenze der Norm) und 100.000 Tz./cmm Blut. Der Thrombocyten-Mittelwert lag bei 186.300 Tz./cmm.

Bei KAEDING (5) lag der Mittelwert um 200.000 Thrombocyten/cmm Blut. 2 seiner Fälle hatten eine Thrombopenie.

Die Blutungszeit war in nur 2 Fällen gering verlängert.

Bei den Diabetikern mit normalen Thrombocytenwerten hatte die überwiegende Mehrheit eine Blutungszeit von 2 1/2 Minuten. Eine Tendenz zur signifikanten Verkürzung oder Verlängerung der Blutungszeit zeigte sich nicht.

Eine zugleich vermehrte Kapillarfragilität war nicht nachweisbar. Ebenso kam die Thrombocytenverminderung bei Männern und Frauen gleich häufig vor.

Die Thrombocytenverminderungen kamen am häufigsten bei den seit längerer Zeit mit Rastinon behandelten Patienten vor. Doch ist die Differenz zwischen ihnen und den seit kurzem erst auf Rastinon eingestellten Patienten, sowie den Insulin-Patienten kein statistisch echter Unterschied.

4. KAPILLARRESISTENZ

Von 56 untersuchten Diabetikern hatten 12 einen positiven RUMPEL-LEEDE-Test (21,4 %). Nach LUNDBAEK (8) bestand eine vermehrte Kapillarfragilität in etwa einem Drittel aller Fälle.

Der positive Ausfall ergab sich fast immer erst bei erhöhtem Stauungsdruck, (syst. diast. MW).

Es scheint, als ob die Kapillarfragilität nicht so ausgeprägt ist. Sie kam nur bei den untersuchten weiblichen Diabetikern vor. Von der Therapie, der Diabetesdauer oder Schwere des Diabetes aus ergaben sich keinerlei Beziehungen. U.KNOBLAUCH (6) wies schon eine Unabhängigkeit der Kapillarresistenz von der Insulin-Therapie nach. Die negativen Ergebnisse waren schon früher bei der ersten grossen Untersuchung an Rastinon behandelten Diabetikern bestätigt worden (16).

UNTERSUCHUNG AUF HAEMORRHAGISCHE DIATHESEN BEI 12 DIABETIKERN VOR DBI-THERAPIE UND WIEDERHOLUNG DER UNTERSUCHUNG BEI 4 MIT DBI BEHANDELTEN PATIENTEN NACH 3 - 4 MONATEN

Diabetiker wurden von uns vor, bzw. zu Anfang einer Therapie mit DBI (Guanid) im Rahmen einer Allgemeinuntersuchung untersucht, ohne dass vorher eine Auswahl im Hinblick auf haemorrhagische Diathesen erfolgt wäre. Die Indikation für einen Versuch mit DBI war die ungenügende Einstellungsmöglichkeit der Betroffenen auf Diät, Insulin oder Sulfonylharnstoffe und die damit verbundene schlechte Stoffwechsellage (10).

Bei 4 dieser Patienten wurde die Untersuchung nach 3 - 4 Monaten DBI-Therapie wiederholt.

Bei den anderen Patienten wurde bei 2 die Therapie sofort wegen Unverträglichkeit wieder abgebrochen (Ha.H. und H.H.). (Unverträglichkeit eventuell bedingt durch zu rasche Absetzung der Therapie?).

1 Patientin bekam eine Bronchopneumonie (W.E.).

1 Patientin wurde auf Insulin umgestellt.

1 Patientin bekam nach der Umstellung auf DBI einen Schlaganfall (B.B.).

2 Patienten erschienen nicht zur Zweituntersuchung.

I. UNTERSUCHUNGEN

- R.: weibl.; 69 J.; Diab. seit 3 J.; vorher Rastinon; jetzt Rastinon und DBI. Quick: 100/90 ‰; R.S.W.I.: -/77 ‰; S.T.F.A.: 80/100 ‰; Bl.-zeit: 8'40"/2'30", 3'; Nativblut: 8'/7'; RR: 180/80 / 180/100; R.L.: neg./neg.; Leberfunktionsproben: o.B. E.A.: o.B.; F.A.: o.B.
- M.: weibl.; 73 J.; Diab. seit 10 J.; vorher 60 E Insulin. Quick: norm.; R.S.W.I.: -; S.T.F.A.: -; R.L.: bei 100 positiv. E.A.: -; F.A.: -; bekam kurz nach der Untersuchung einen Schlaganfall. - Tz.: 132200; Bl.zeit: 4'; Nativblut 9'; RR: 165/60.
- Th.: weibl.; 18 J.; Diab. seit etwa 1 J.; vorher Insulin, jetzt DBI. Quick: -/60 ‰; R.S.W.I.: -/100 ‰; S.T.F.A.: 80 ‰/ F.IX (Einzelbest.): 60 ‰; Tz.: 175200 / 247200; Bl.zeit: 2'15" / 2'40"; Nativblut: 13' / 7'; RR: 90/60 / 130/90; R.L.: pos./neg.; E.A.: Pat. fühlte sich vor der DBI-Behandlung zeitweilig müde, gelegentliches Nasenbluten, das jetzt nachgelassen hat.

- Pf.B.: weibl.; 67 J.; Diab. seit 2 J.; Insulin, seit April 1956 Rastinon; auf DBI besser eingestellt. Quick: 90/70 ‰; R.S.W.I.: -/95 ‰; S.T.F.A.: 100/90 ‰; Tz.: 171600 / 181200; Bl.zeit: 2'15"/-; Nativblut: 8'/8'; RR: 175/80 / 210/110; R.L.: -/neg. E.A.: Kreislaufstörungen, bekommt leicht blaue Flecken. F.A.: positiv.
- B.B.: weibl.; 73 J.; Diab. seit etwa 2 J.; vorher Rastinon, jetzt DBI. Quick: 70 ‰; R.S.W.I.: -; S.T.F.A.: norm.; Tz.: 154000; Bl.zeit: -; Nativblut: -; RR: -; R.L.: -. E.A.: bekam kurz vor der Einstellung einen Schlaganfall mit Halbseitenlähmung. F.A.: neg.
- Chr.F.: männl.; 50 J.; Diab. seit 5 J.; vorher Rastinon. Quick: -/55 ‰; R.S.W.I.: 80 ‰; S.T.F.A.: norm./ 53 ‰; Tz.: 114000/126000; Bl.zeit: 12'30"/2'30"; Nativblut: 11,5' / 8,5'; RR: -; R.L.: neg./neg. E.A.: 1956 Hepat. epid. 2 Stunden nach Einnehmen von DBI leichte Übelkeit. (Pat. nimmt auch Digimerck). Seit 6 J. epilept. Anfälle. F.A.: neg.
- H.H.: weibl.; 64 J.; Diab. seit 6 J.; vorher Insulin; DBI musste wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden. Quick: norm.; R.S.W.I.: -; S.T.F.A.: -; Tz.: 265200; Bl.zeit: 4'20"; Nativblut: 13,5'; RR: 140/70; R.L.: neg. E.A.: Mattigkeit, Schwindel, Durst. F.A.: positiv.
- H.K.: weibl.; 71 J.; Diab. seit 2 J.; seit 1 J. mit Rastinon schlecht eingestellt. Quick: norm.; R.S.W.I.: -; S.T.F.A.: -; Tz.: 216000; Bl.zeit: 6'20"; Nativblut: 11'; RR: 205/70; R.L.: neg. E.A.: Zungenhaematom, Nasenbluten.
- Ha.H.: weibl.; 54 J.; Diab. seit 6 J.; seit 2 J. ungenügend auf Invenol eingestellt; DBI-Unverträglichkeit. Quick: patholog; R.S.W.I.: -; S.T.F.A.: -; Tz.: 187200; Bl.zeit: 3'; Nativblut: 8'; RR: 180/80; R.L.: positiv. E.A.: Mai 1958 Magen- und Herzbeschwerden, Blutzucker 500 mg‰; auf Insulin, dann auf Invenol umgestellt. F.A.: positiv.
- H.F.: weibl.; 65 J.; Diab. seit 8 J.; einige Monate vor Umstellung auf DBI Invenol. Quick: -; R.S.W.I.: -; S.T.F.A.: -; Tz.: 122400; Bl.zeit: 9'; Nativblut: 11'; RR: 145/70; R.L.: neg. E.A.: o.B. sonst. F.A.: -.
- W.E.: weibl.; Alter: -; Diab. seit 6 J.; vorher 2 J. lang Rastinon. Quick: norm.; R.S.W.I.: -; S.T.F.A.: norm.; Tz.: 105600; Bl.zeit: 5'30"; Nativblut: 12'; RR: -; R.L.: -. E.A.: bekommt sehr leicht blaue flecken. F.A.: neg.

B.H.: weibl.; Alter: -; Diab. seit etwa 4 J.; bis 1956 Insulin, dann Rastinon. Quick: norm.; R.S.W.I.: -; S.T.F.A.: norm.; Tz.: 128000; Bl.zeit: 6'; Nativblut: 9'30"; RR: -; R.L.: -. E.A.: vor der Umstellung; Stoffwechsellage: statt DBI Insulin.

1. Prothrombinzeit nach QUICK:

1. Untersuchung

Bei 7 Patienten normal. Bei

B.B.: 70 %

Ha.H.: 25 %

2. Untersuchung

Name:	QUICK:	R.S.W.I.:
H.R.:	90 % (100 %)	77 %
R.Th.:	60 % (-)	100 %
Pf.B.:	70 % (90 %)	95 %
Chr.F.:	55 % (-)	80 %

2. S.T.F.A.:

1. Untersuchung

Bei 7 Patienten normal.

Bei 5 Patienten keine

Best.

2. Untersuchung

Name:	Ergebnis:
H.R.:	100 % (80 %)
R.Th.:	60 % (F.IX Einz. best.) vorher 80 %
Pf.B.:	90 % (100 %)
Chr.F.:	33 % (norm.)

3. Thrombocyten

1. Untersuchung

Name:	Thrombocyten:
D.M.:	133 200
Chr.F.:	114 000
H.F.:	122 000
W.E.:	105 600
B.B.:	128 000

1 Bestimmung fehlt.

6 Bestimmungen sind normal.

2. Untersuchung

Name:	Thrombocyten:
H.R.:	norm. (-)
R.Th.:	247 200 (157 200)
Pf.B.:	unverändert
Chr.F.:	unverändert

Der Thrombocyten-Mittelwert liegt bei der 1. Untersuchung um 161 000 Thrombocyten/cmm Blut.

4. Blutungszeit nach DUKE-RESSEL:

1. Untersuchung

Name:	Blutungszeit:
H.R.:	8' 40"
D.M.:	5' 10"
Chr.F.:	12' 30"
H.H.:	4' 20"
H.K.:	6' 20"
W.E.:	5' 30"
B.H.:	6'

2. Untersuchung

Name:	Blutungszeit:
H.R.:	2' 30"
R.Th.:	unverändert normal
Chr.F.:	2' 30"
Pf.B.:	---

Bei 4 Patienten normale Blutungszeit.

5. Nativblutbest. nach LEE-WHITE:

1. Untersuchung

Name:	Nativblut:
R.Th.:	13'
Chr.F.:	11' 30"
H.H.:	13' 30"
H.K.:	11'
H.F.:	11'
W.E.:	12'

2. Untersuchung

Name:	Nativblut:
R.Th.:	7'
Chr.F.:	8' 30"
H.R.:	unverändert normal
Pf.B.:	---

Bei 5 Patienten normale Werte.

6. Blutdruck:

1. Untersuchung

Name:	Blutdruck:
H.R.:	180/80
R.Th.:	90/60
Pf.B.:	175/80
D.M.:	160/65
H.K.:	205/70
H.H.:	180/80

2. Untersuchung

Name:	Blutdruck:
H.R.:	unverändert
R.Th.:	130/90
Pf.B.:	210/110
Chr.F.:	-----

Bei 2 Patienten normaler Blutdruck.

Bei 4 Patienten keine Angaben.

RUMPEL-LEEDE-Test:

Untersuchung

Name: R. L. - Test: M.: positivTh.: positiv.H.: positiv

Fälle mit negativem Test.

Untersuchungen fehlen.

2. Untersuchung

Name: R. L. - Test: H. R.: ---R. Th.: negativPf. B.: positiv (-)Chr. F.: negativ (negativ)

Allgemeine Angaben:

Untersuchung

Name: Angaben: Th.: leicht Nasenbluten.B.: leicht blaue FleckeChr. F.: gelegentl. Nasenbluten.K.: Zungenhaematom.E.: bekommt leicht blaue
Flecke

Die übrigen 7 Patienten:

keine besonderen Angaben.

2. Untersuchung

Name: Angaben: R. Th.: Nasenbluten habe nachge-
lassenPf. B.: allg. BesserungChr. F.: verspürt nach Einnehmen der
Tablette ÜbelkeitH. R.: häufig Schwindelgefühl

u den Patienten, die nicht auf DBI eingestellt werden konnten, gehören 2 Patienten mit pathologischen QUICK-Werten (Ha. H.: DBI-Unverträglichkeit und B. B.: Schlaganfall). Ferner 2 der 5 Patienten mit verminderten Thrombocyten und verlängerter Blutungszeit und eine Patientin mit verlängerter Gerinnungszeit.

II. ERGEBNISSE

1. Untersuchung:

Bei der 1. Untersuchung fiel die grosse Anzahl pathologischer Befunde (sowohl subjektive Angaben, als auch objektive Messungen) bei den Patienten auf, die wesentlich höher lag als bei den 60 anderen Untersuchungen (vorwiegend Patienten mit einem Altersdiabetes und allgemein mässiger bis guter Einstellung).

1. Prothrombin-Acceleratoren-Komplex:

Die pathologischen Prothrombinwerte kommen bei den DBI-Patienten nicht häufiger vor als bei den anderen Untersuchungen. Die Prothrombin-Bestimmung erfolgte hier nur nach QUICK. Aus den vorherigen Untersuchungen ergab sich, daß bei pathologischem QUICK-Wert das Prothrombin in der 2-Phasenmethode dabei manchmal noch im Bereich der Norm liegt.

Irgendwelche Leberschäden, die den Prothrombinmangel bedingen könnten, waren nicht bekannt. Die übrigen Befunde waren normal.

2. S. T. F. A. :

Die S. T. F. A. war in allen 7 untersuchten Fällen normal.

3. Thrombocyten:

Von 11 Patienten hatten 5 eine Thrombocytenverminderung, zwischen 150 000 und 100 000/cmm Blut (40 %).

Bei allen Fällen war die Blutungszeit zugleich pathologisch verlängert, im Gegensatz zu der anderen Untersuchung, wo die leichte Thrombopenie nicht mit verlängerter Blutungszeit einherging.

Bei 3 der 5 Fälle war zudem die Gerinnungszeit verlängert.

4. Blutungszeit:

Die Blutungszeit war bei 7 von 11 Patienten deutlich verlängert, bei einem Patienten an der oberen Grenze der Norm.

5. RUMPEL-LEEDE-Test:

3 von 8 Patienten hatten einen positiven Ausfall, bei 2 bestand gleichzeitig eine Thrombopenie mit verlängerter Blutungszeit.

6. Allgemeine Angaben:

4 Patienten gaben an, leicht blaue Flecke oder Nasenbluten zu haben. 3 von ihnen hatten eine verlängerte Blutungszeit, 2 ausserdem eine Thrombopenie.

b) 2. Untersuchung:

Bei 2 Patienten Verschlechterung der S. T. F. A. Bei der jugendlichen Diabetikerin ein Thrombocytenanstieg um 72 000 Thrombocyten/cmm Blut. Die Patientin gab an, sich seit der Einstellung auf DBI besser zu fühlen, das gelegentliche Nasenbluten habe aufgehört.

Die Blutungszeit verbesserte sich bei 2 Patienten, davon bei Chr. F. von stark pathologischen Werten auf völlig normale Werte. Bei dem gleichen Patienten verbesserte sich geringfügig die Blutungszeit.

ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

Bei 60 auf latente haemorrhagische Diathesen untersuchten Diabetikern, die meist auf Rastinon eingestellt waren, zeigte sich, dass relativ häufig (20 - 30 %) leichte Störungen im Blutgerinnungssystem im Sinne einer Hypocoagulabilität vorhanden waren, ohne dass sie sich nach aussen hin im Sinne einer Blutungsdiathese besonders auswirken brauchten. Dieses gilt vor allem für die S.T.F.A., Prothrombin und seine Acceleratoren und die Thrombocyten. Eine Vorphasenstörung kam am häufigsten vor. Signifikante Zusammenhänge unter den pathologischen Messergebnissen oder mit Dauer und Schwere des Diabetes oder Art der Therapie waren nicht vorhanden, bzw. statistisch nicht nachweisbar. Am häufigsten waren Patienten betroffen, die seit längerer Zeit Rastinon bekamen. Dieses dürfte jedoch nicht an der Therapie liegen, sondern an der schlechten Stoffwechsellage oder einer Dekompensation des Diabetes, die dann nicht mehr von den oralen Antidiabetica behoben werden kann.

Diese Annahme wird auch durch die Untersuchungen an den für DBI vorgesehenen Patienten unterstützt: bei ihnen war die Blutungszeit häufiger deutlich verlängert, meist bestand gleichzeitig eine Thrombocytenverminderung, was bei den anderen untersuchten Patienten nicht so ausgeprägt war. Dagegen war die S.T.F.A. bei den bisher untersuchten Patienten normal. Eine besondere Thromboseneigung war bei den Patienten in der Beobachtungszeit nicht festgestellt worden. Bei der häufigen und starken Arteriosklerose der Diabetiker (5) (2) dürfte die Thromboseneigung, die in Spätstadien der Erkrankung bestehen kann, vorwiegend auf Gefässveränderungen und häufige Infekte zurückzuführen sein. INTROZZI und de NICOLA (4) wiesen an 41 Diabetikern verschiedener Altersklassen eine besondere Thromboseneigung des Diabetikers u. a. mit Hilfe der Thrombelastographie nach. Sie zeigten, dass in der Mehrzahl der Fälle die Reaktionszeit (die Zeit von der Blutentnahme bis zum Gerinnungsbeginn, der sich durch Ausschlag des Thrombelastographen bemerkbar macht) bei den diabetischen Patienten unterhalb oder an der unteren Grenze der Norm liegt. Ferner stellten sie eine Verkürzung der Gerinnungszeit, gleichfalls meist an der unteren Grenze der Norm, und eine Vergrösserung der Maximalamplitude ma fest. Klinisch wurde ein gehäuftes Auftreten von Thrombosen und Thrombophlebitiden beobachtet. Ferner wurden die Gesamt-Gerinnungszeit und das Prothrombin bestimmt. Dabei fanden sie eine Zunahme der Prothrombinaktivität, besonders bei schweren und schlecht eingestellten Diabetikern, zudem in vielen Fällen eine deutliche Verkürzung der gesamten Blutgerinnungszeit (4).

Ausgeprägte Blutungsdiathesen sind beim Diabetes mellitus sehr selten (MARX). Bei unseren Untersuchungen ergaben sich keine Befunde im Sinne einer Blutungsdiathese (bis auf H. Th., einer Diabetikerin mit pathologischen RIEBEN-SCHULTZE-I- und II-Werten und einer hochgradigen Thrombopenie bei Lebercirrhose und Pfortaderthrombose), wohl aber eine Hypocoagulabilität leichteren Grades in 20 -

30 % der Fälle. Eine vermehrte Prothrombinaktivität war nicht nachweisbar, jedoch ist eine Stellungnahme zu den Befunden von de NICOLA und INTROZZI nicht möglich, da unsere Ergebnisse fast ausschliesslich an Patienten mit einem leichten Altersdiabetes gewonnen wurden. Die von uns festgestellte Hypocoagulabilität widerspricht nicht der durch die Thrombelastographie festgestellten Thrombophilie. Die Reaktionszeit r im Thrombelastogramm kann unabhängig von einem Thrombinmangel verkürzt sein. Nach RIEBEN (12) ist die Menge des Prothrombins nicht wesentlich für den Gerinnungseintritt. Die me = Maximalelastizität (die sich aus ma = Maximalamplitude errechnet), ist abhängig von Anzahl und Beschaffenheit der Thrombocyten, dem Fibrinogen und einem Serumfaktorenkomplex. Das Fibrinogen ist bei Entzündungen oft vermehrt. Diese aber kommen beim Diabetiker häufiger vor als beim nicht an Diabetes mellitus erkrankten Menschen, so dass man u. a. die erhöhte Maximalelastizität aus einer kompensatorisch wirkenden Mehrbildung von Fibrin deuten könnte.

So besteht für den Diabetiker, besonders für den mit Arteriosklerose, Hypertonie, Infekt oder Lipaemie behafteten Diabetiker die Gefahr einer Thromboseneigung, ohne dass eine mässige Hypocoagulabilität genügend Schutz böte.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BIGGS, R.: Human Blood Coagulation; Oxford, 1953.
2. BÜRGER, M.: Angiopathia diabetica; Thieme, 1954.
3. GERHARTZ, H.: in MÜLLER-SEIFERT: Taschenbuch der med. klin. Diagnostik; Bergmann, 1959.
4. INTROZZI, P. und de NICOLA, P.:
Thrombophilia in Diabetes; Diab. Journ. of Am. Diab. Ass.; September 1957, vol. 6, Nr. 5.
5. KAEDING, A.: Diabeteskomplikationen; Stuttgart, 1956.
6. KNOBLAUCH, U.: Die Kapillarresistenz bei Diabetikern; Diss. Leipzig, 1953.
7. KOLLER, S.: Graph. Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen; Dresden, 1940.
8. LUNDBAEK, K.: Long-term Diabetes; Eynar Munksgaard, 1953.
9. MARX, R.: Absatz aus: Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit D 860; Dt. Med. Woschr., 1956.
10. MEHNERT: Klinische Erfahrungen mit dem blutzuckersenkenden Biguanid DBI; Mü. Med. Woschr., H. 28, 1958.
11. NACHTIGALL, Chr.: Vergleichende Thrombocytenzählungen; Ärztl. Woschr., H. 4, 1956.
12. RIEBEN, W.K.: Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung; Basel, 1947.
13. RESSEL: Diss. 1958, München.
14. SCHÄFER, K.H.: Thrombocytarbedingte haemorrhagische Diathesen; Dt. Med. Woschr., Heft 16 u. 17, 1958.
15. SCHULTZE, H.E. und SCHWICK, G.:
Die klin. Bedeutung der diff. Bestimmung von Prothrombin u. Acceleratoren der Blutgerinnung; Die Medizinische, H. 42 u. 43, 1953.
16. Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit D 860; Dt. Med. Woschr., 1956, H. 21 und 22.

Die Arbeit wurde von Mai 1957 bis August 1958 experimentell durchgeführt.

Herrn Privatdozent, Oberarzt Dr. med. Rudolf Marx bin ich sehr zu Dank verpflichtet für die Überlassung der Arbeit und die stets gewährte Unterstützung und Förderung.

Herrn Dr. med. G. Meisner danke ich für die augenärztlichen Untersuchungen und Befunde.

Herrn Professor Dr. med. H. Schwiegk danke ich sehr für die freundliche Durchsicht meiner Arbeit.

LEBENS LAUF

Ich, Monika Hedwig Barthels, wurde am 25. Juni 1934 als Tochter des Herrn Professor Dr. med. Claus Barthels, Chefarzt für Chirurgie, und seiner Ehefrau Dorothea Schaper-Barthels in Göttingen geboren. Herbst 1939 wurde ich eingeschult und besuchte die Volksschule in Bremen und Bad Ems. 1944 kam ich auf die Oberrealschule in Bad Ems. Ab 1945 besuchte ich die Kippenberg-Schule, Oberrealschule für Mädchen, in Bremen, wo ich 1953 das Abitur bestand. Nach dem Abitur arbeitete ich im Sommer 1953 auf einer landwirtschaftlichen Frauenschule. Im Herbst 1953 begann ich mein Medizinstudium in Göttingen. Nach dem zweiten Semester arbeitete ich acht Wochen im Krankenpflegedienst an der Städtischen Kinderklinik in Bremen. Nach den fünf vorklinischen Semestern bestand ich im Frühjahr 1956 in Göttingen das Physikum. Die folgenden sechs klinischen Semester studierte ich in München. Während der Semesterferien famulierte ich in Bremen vier Wochen in einem medizinischen Labor, acht Wochen auf einer inneren Frauenstation, vier Wochen im Bremer Pathologischen Institut und vier Wochen auf einer chirurgischen Frauenstation. Im Frühjahr 1959 bestand ich in München das medizinische Staatsexamen. Von September 1959 bis Ende Dezember 1959 arbeitete ich als Medizinalassistentin im Bremer Pathologischen Institut, seit Januar 1960 als Medizinalassistentin auf der Chirurgischen Abteilung des St. Joseph-Stiftes Bremen.

